

## Purkinje cell protein 4 (PCP4): a regulator of adrenocortical aldosterone biosynthesis

著者	SAULO JOSE ALVES FELIZOLA
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16020号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61086">http://hdl.handle.net/10097/61086</a>

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ..... Purkinje cell protein 4(PCP 4): a regulator of adrenocortical aldosterone biosynthesis.

.....(ヒト副腎組織におけるプルキンエ細胞蛋白質 4 型(PCP4)の発現とアルドステロン産生調節).....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 病理診断学分野.....

学籍番号..... 氏名 ..... SAULO JOSE ALVES FELIZOLA

Purkinje cell protein 4 (PCP4)は calmodulin (CaM) 結合蛋白の一種であり細胞内カルシウム代謝過程で極めて重要な作用を果たしている事は良く知られてきた。この PCP4 は主に小脳のプルキンエ細胞で発現している事がよく知られていたが、近年アルドステロン産生腺腫でも発現する事が報告された。今回の Saulo Jose Alves Felizola の研究は PCP4 の mRNA 並びに蛋白質レベルでの発現動態を正常ヒト副腎、アルドステロン産生腺腫を含むヒト副腎疾患で詳細に検討し、更にその結果をアルドステロン合成の制御に深く関与している CYP11B1, B2 の発現動態、更には腺腫細胞においてアルドステロン合成動態を規範している KCNJ5 の somatic mutations と相関させた研究である。加えて副腎皮質由来の細胞株である H295R に PCP4 の遺伝子を導入し、PCP4 のステロイド合成に与える影響を機能面からも検討している。

実際のヒト副腎での PCP4 の発現を示すのは今回の研究が文字通り初めてであるが、PCP4 はヒト正常副腎皮質球状層、特発性アルドステロン症の過形成を呈している球状層細胞そしてアルドステロン産生腺腫の腫瘍細胞で発現が認められた。この事は PCP4 の発現がアルドステロン合成動態と密接に関係している事を示しており、更にアルドステロン腺腫ではアルドステロン合成の律速段階である CYP11B2 の発現と正の相関関係を示し、KCNJ5 の遺伝子変異がある症例でより高い発現を示した。H295R 細胞を用いた研究では PCP4 を遺伝子導入する事で CYP11B2 遺伝子発現は亢進し、Knockdown させると CYP11B2 の発現が低下するばかりかアルドステロン合成、分泌も有意に低下した。

今回の研究成果は最近大きな注目を集めている細胞のカルシウム代謝動態とアルドステロン合成との間の関係に大きな新知見を示した点で極めて意義のある研究成果であると判断される。加えて小脳機能に密接に関係している蛋白が球状層を中心に発現している事実は、進化の過程で脊椎動物が水中から陸に上がり生活を始めた際に劇的に進化したと考えられている小脳機能とアルドステロンが中心となって制御する水電解質代謝間の関係を改めて考えさせる、今後の更なる発展が期待される優れた研究成果であるとも考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。